Aus dem Städtischen Krankenhaus Augsburg (Interne Abteilung)
(Leiter: Professor Dr. Lange)

Der Verlauf der Pneumonie mit und ohne Chinin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Egge
aus Augsburg

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus dem Städtischen Krankenhaus Augsburg (Interne Abteilung)
(Leiter: Professor Dr. Lange)

Der Verlauf der Pneumonie mit und ohne Chinin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Egge
aus Augsburg

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor *Dr. Lange*

Tag der mündlichen Prüfung:
29. Juni 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die parenterale Chinintherapie bei der Pneumokokkenpneumonie des Menschen, besonders in ihrer lobären Form, geht bekanntlich zurück auf *Aufrecht* und *Cahn-Bronner*. Ihre Arbeiten bilden heute noch die Grundlagen dieser Behandlungsmethode, welche vor allem in Deutchland zahlreiche Anhänger gefunden hat und zum Teil auch im Ausland angewendet wird.

1895 injizierte *Aufrecht* als Erster Chinin subcutan in die seitlichen Bauchdecken, ursprünglich in rein wässeriger Lösung, später mit Zusatz von Urethan und beobachtete ein deutliches Sinken der Sterblichkeit bei der croupösen Pneumonie. 1919 veröffentlichte *Cahn-Bronner* seine umfassende Arbeit, welche das Fundament der intramuskulären Chininverordnung darstellt. Neben der beachtlichen Verminderung der Mortalität sah er vor allem bei frühzeitiger Anwendung eine deutliche Verkürzung der Fieberdauer, in manchen Fällen sogar eine Kupierung.

Zwischen den Veröffentlichungen dieser beiden Autoren lag jedoch eine Zeitspanne von zwei Jahrzehnten, in der das Chinin selbst in der Therapie der Lungenentzündung keine Rolle spielte, in der ihm aber der Boden für seine heutige Bedeutung vorbereitet wurde. *Morgenroth* stellte 1911 in zahlreichen Versuchen, die er ganz im *Ehrlich*'schen Sinne aufbaute, fest, daß das Chininderivat „Optochin" (Aethylhydrocuprein) im Reagenzglas die Pneumokokken noch in einer Verdünnung von 1:1000000 sicher abtötet. Chinin selbst wirkte erst in viel höherer Konzentration (1:20000), ist also praktisch wertlos. Im Tierversuch an der Maus versagte Chinin vollständig, während das Optochin die Hälfte der Tiere vor der sicher letalen, in voller Entwicklung begriffenen Infektion rettete.

Fraenkel wendete Optochin zuerst am Krankenbett an, beobachtete aber bei 21 Pneumonien nur sechsmal eine günstige Einwirkung auf den Krankheitsverlauf; dabei trat vom 4. bis 5. Krankheitstag eine kritische Entfieberung ein. Allerdings bekamen drei Patienten eine Amblyopie, die nach zwei Tagen wieder verschwand. Die ophthalmoskopische Untersuchung ergab eine Ischaemie der Netzhautgefäße; das Gesichtsfeld war dabei eingeengt. Er erhob daher die Forderung über eine Tagesdosis von 1,5 g und eine Ge-

samtdosis von etwa 4—5 g Optochin per os gegeben, nicht hinauszugehen. Später hat er bei frühem Beginn dieser, spezifisch auf die Pneumokokken gerichteten Behandlung sehr gute klinische Erfolge; bei den kleineren Dosen trat nur einmal Ohrensausen auf. *Staehelin* erzielte mit der täglichen Dosis von 3 g Optochin, die er mehrere Tage hindurch gab, bei 35 Fällen zwölfmal eine sofort einsetzende Entfieberung. Er zählte fünf Optikusschädigungen, darunter eine vorübergehende Amaurose mit zurückbleibender Einengung des Gesichtsfeldes, die erst nach Monaten zurückging. Auch er hat später mit der geringeren Dosierung bei Anwendung am ersten und zweiten Krankheitstag keine Schädigungen sondern nur Gutes gesehen. Die Frühbehandlung hat *Cahn-Bronner* später übernommen; sie spielt heute noch eine hervorragende Rolle. *Mendel, Heß* u. a. berichteten ebenfalls über eine günstige Einwirkung dieser Chemotherapie auf den Ablauf der menschlichen Pneumokokkeninfektion, andere haben dagegen keine besseren Resultate aufzuweisen, als bei der üblichen symptomatischen Behandlung (*Whright, Krehl* u. a.). Die Dosierungsfrage, die anfangs große Schwierigkeiten bereitete, wurde 1915 von *Mendel* gelöst, der statt des in Wasser leicht löslichen Optochinum hydrochloricum das unlösliche Opt. basicum in kleinen, aber häufigen Dosen empfahl (fünfstündlich 0,3 g Optochin per os oder per rectum, auch nachts). Bei eingetretener Entfieberung oder wenn Seh- bzw. Hörstörungen auftraten, setzte er das Mittel sofort ab; auch bei ausbleibendem Erfolg gab er es nur wenige Tage. Dazu wurde nur 8—10 mal täglich 200 g Milch gegeben. Durch die basische Form versprach er sich eine verminderte Resorptionsgeschwindigkeit aus dem Darm. Die Milch hatte den Zweck die Salzsäure des Magens abzustumpfen und die Umsetzung in das saure Salz zu verhindern. Damit erreichte er eine zahlenmäßige Verminderung der schädlichen Nebenwirkungen. Trotzdem wurde die Anwendung des Optochins 1916 beim Heer verboten. *Laqueur*, der an dem Zustandekommen dieses Verbotes maßgebend beteiligt war, gibt in seiner Statistik, die er für die oberste Sanitätsbehörde ausgearbeitet hat, folgende Zahlen an: Von 829 mit Optochin behandelten Soldaten traten bei 79 Augenstörungen auf, darunter 24 schwere, von denen in sechs Fällen nach einem Vierteljahr diese Störungen noch nicht wieder ausgeglichen waren. Die Spiegelung des Augenhintergrundes zeigte eine blasse Papille. Nach *Gmeiner* sind jedoch, bis auf wenig Ausnahmen, die anfangs üblichen hohen Dosen gegeben worden; die wichtigen Erfahrungen über die Resorptionsgeschwindigkeit des sauren und basischen Optochins und seine Toxizität waren noch nicht berücksichtigt worden.

Ein zweites Mal wurde das Vertrauen in das Optochin schwer erschüttert, als *Cahn-Bronner* die Ergebnisse, die er bei 21 Autoren fand, zusammenstellte und mit den Erfolgen verglich, die er selbst mit der parenteralen Chinintherapie aufzuweisen hatte.

	Behandlung mit	
	Optochin	Chinin
Gesamtmortalität	13,4% (von 738 Pneumonien)	6,3%
Mortalität bei den Frühfällen . .	9,6% (von 449 „)	5,7%
von den Frühfällen vorzeitig entfiebert	33,6%	55 %

Nur fünf Autoren haben zusammen 289 symptomatisch behandelte Kontrollfälle, von denen 15,9% letal enden. 30mal verursachte das Optochin Sehstörungen, wobei manchmal keine vollständige Wiederherstellung eintrat, wenigstens nicht innerhalb der beobachteten Zeit. Er kam zu dem Schluß, daß die Erfolge mit Optochin besser sein müßten; dann könnte man die unangenehmen Schäden event. mithinnehmen. In der Folgezeit wurden seine Fürsprecher immer weniger. Die parenterale Chinintherapie, von der man sich wegen der nahen chemischen Verwandtschaft ebenfalls eine ähnliche spezifische Wirkung bei Pneumokokkenerkrankungen versprach, obwohl das Experiment dafür nicht den geringsten Anhalt gab, trat ihren Siegeszug an. Vor allem brauchte man dabei die schweren nervösen Störungen nicht zu befürchten. Die wenigen Autoren, welche Optochin nach dem Kriege noch anwenden, können nur günstiges berichten. Sie sehen ein deutliches Sinken der Sterblichkeit und zum Teil eine kürzere durchschnittliche Krankheitsdauer bei Frühfällen (*Curschmann, Croß, Heß, Martini, Scenti* u. a.). Bei der vorsichtigeren Dosierung nach der *Mendel*'schen Vorschrift sollen keine schädlichen Nebenwirkungen auftreten. *Meyer* wendet eine Kombination von Serum und Optochin an; von beiden Mitteln gibt er nur sehr kleine Dosen, da sich beide in ihrer Wirkung gegenseitig ergänzen.

Ob das Optochin zu Recht oder zu Unrecht vom Großteil der Ärzte verlassen wurde, das zu beurteilen, dürfte sehr schwierig sein. Über eigene Erfahrungen können wir nicht berichten, da wir es in keinem Fall verordnet haben.

I. Verkürzung der Krankheitsdauer durch Chinin.

Heute, nach 20 Jahren intensiver parenteraler Chininbehandlung, scheint es geboten, ihre Leistungen bei der Lungenentzündung an Hand des Schrifttums und auf Grund eigener Erfahrungen kritisch zu überprüfen. Was erwartet der Arzt von der intraglutäalen Chininjektion, besonders bei ihrer frühzeitigen Anwendung? Einmal die Kupierung der Pneumonie, oder zumindest eine rasche Entfieberung und damit eine Verkürzung der Krankheitsdauer und vor allem eine deutliche Senkung der hohen Sterblichkeit.

Die in der Literatur über die Fieberdauer bei Chinin- und Kontrollfällen niedergelegten Mitteilungen seien vorangestellt.

Chininfälle.

Cahn-Bronner 252: (66 Chininfälle, bei denen nicht die Pneumokokken, sondern andere Erreger die Lungenentzündung verursachten, sind weggelassen).

175 Frühfälle (= Erstinjektion innerhalb der ersten dreimal 24 Stunden nach Beginn der Erkrankung):

Vorzeitig entfiebert (= vor Ablauf von vier Krankheitstagen fieberfrei) mehr als zwei Drittel.

Von 53 am ersten Krankheitstag injizierten: in ein Drittel der Fälle wird die Pneumonie kupiert; 80% entfiebern vorzeitig.

341 Kontrollfälle (ohne Chininbehandlung): durchschnittliche Fieberdauer 8,1 Tage; nur 5,4% entfiebern vorzeitig.

Berger 34: 21mal abortiver Verlauf. Von 24 Frühfällen (Erstinjektion erster bis vierter Krankheitstag): 17mal kupiert oder abgekürzt (= vor Ablauf des 5. Krankheitstages fieberfrei).

40 Kontrollfälle: 9,8 Tage durchschnittliche Fieberdauer, nur 12,5% entfiebern vorzeitig.

Schuntermann 270: Bei Frühbehandlung oft ausgezeichnete Erfolge. Bei späterer Anwendung im allgemeinen keine Verkürzung der Krankheitsdauer. 167 Kontrollfälle.

Stockhausen —: Bei Beginn der Solvochinbehandlung

am 1.—2. Krankheitstag entfiebern 50,7% in 1 bis 2 Tagen,
35,7% in 3 bis 4 Tagen,
am 3.—4. Krankheitstag entfiebern 33,6% in 1 bis 2 Tagen,
26,7% in 3 bis 4 T2gen.

Sylla 78: Eine wesentliche Verkürzung der Krankheitsdauer läßt sich nicht errechnen.

Ballmann 59: Immer Entfieberung in ganz kurzer Zeit, zumeist lytisch in 24—36 Stunden. Mit Calcium keine schnellere Rückbildung des Infiltrates. 224 Kontrollfälle.

Drecker 83: Frühfälle (Erstinjektion 1. bis 3. Krankheitstag): 6 Tage lang Fieber durchschnittlich, Spätfälle: 9,4 Tage.

Sebian 30: Kinder, bei 14 Frühfällen keine Abkürzung oder beschleunigte Besserung. Immer am 7. oder 9. Tage Krisis.

Frommelt 90: Abkürzung des Fieberverlaufes war weniger deutlich.

Haberkorn 341 mit Chinin und 78 mit Chinin-Calcium. Keine Verkürzung weder mit Chinin, noch mit Chinin-Calcium, auch nicht bei den Frühfällen! Viermal Eindruck einer kupierenden Wirkung. Unter Chinin-Calcium entfiebern zwei Drittel lytisch. 162 Kontrollfälle.

Nissen —: Solvochin-Calcium innerhalb der ersten 24 Stunden gegeben: Entfieberung am 3. bis 4. Krankheitstag, nur wenig Ausnahmen, meist Krisis. Am 3. bis 4. Krankheitstag gegeben: entsprechend günstig; nach dem 3. Tage sind die Ergebnisse noch viel besser, als mit Solvochin allein.

Ihsan Aksam 45: Wenig Frühfälle, die kupierende Wirkung kann er deshalb nicht beobachten, aber günstige Einwirkung auf Verlauf und Prognose. 40 Kontrollfälle.

Vier weitere Autoren sehen an einem kleineren Krankengut rasche Entfieberung und zum Teil sofortige Kupierung. Zahlreiche bekannte Kliniker berichten ebenfalls über gute Erfolge, besonders bei früheinsetzender Chemotherapie, ohne diese zahlenmäßig zu belegen, doch bleiben Versager nicht unerwähnt (*v. Bergmann, Curschmann, Schittenhelm* u. a. m.). In jeder Arbeit wird auf die große Bedeutung der Frühbehandlung hingewiesen; nach vier oder fünf Krankheitstagen vermag das Chinin nach allgemeiner Auffassung nicht mehr mit Sicherheit in den Ablauf der Lappenpneumonie einzugreifen. Die erheblichen Differenzen, welche diese Zusammenstellung aufweist, befremden zunächst. Beachtung verdienen vor allem die Angaben von *Cahn-Bronner* und *Haberkorn*. Ihren Resultaten, die sehr im Widerspruch zueinander stehen, liegt beidesmal eine große Zahl von Pneumoniefällen zugrunde. Es ist somit fraglich, ob mit Chinin tatsächlich eine rasche Entfieberung erzwungen werden kann.

Zur weiteren Klärung dieses Problemes steht mir das Krankengut des städtischen Krankenhauses in Augsburg aus den Jahren 1936 und 1937 zur Verfügung. Es umfaßt 124

croupöse Pneumonien, von denen im Laufe der zwei Jahre 50 mit Chinin, meist in der Kombination mit Calcium, behandelt wurden. Auf die exsudationshemmende und gefäßabdichtende Wirkung der Calciumkomponente haben in neuer Zeit gerade bei der Behandlung der Pneumonien *Blackert, Schöndube, Nissen* u. a. mit Erfolg hingewiesen. Nach ihrer übereinstimmenden Ansicht führt diese Kombination den sofortigen Stillstand der pneumonischen Infiltration und vor allem deren rasche Lösung nach dem Temperaturabfall herbei, während das Chinin allein auf den pathologisch-anatomischen Prozeß in der Lunge nicht den geringsten Einfluß ausübt. Von den 74 symptomatisch behandelten Kranken bekam die Hälfte ebenfalls Calciuminjektionen, ohne Chinin. Dies ergibt ein gutes Vergleichsmaterial, das gerade die Leistungen des Chinins und nicht so sehr die der Kombination beider Mittel erkennen läßt. Auf die Bedeutung des Calciums möchte ich nicht näher eingehen, da dies über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde. Außer der üblichen symptomatischen Therapie wurde bei allen Patienten auf die Unterstützung von Herz und Kreislauf allergrößter Wert gelegt. Strophantin, Kampfer, Cardiazol u. a. Excitantien wurden reichlich verordnet. Bei leichten Pneumonien wurde versucht, mit einfachsten Behandlungsmaßnahmen auszukommen.

Die durchschnittliche Fieberdauer mit und ohne Chinin ist aus folgender Tabelle ersichtlich. Solche Frühfälle, bei denen die Entfieberung erst nach 15 Tagen eintrat, habe ich wegen verzögerter Lösung des Infiltrates zu den Komplikationen gezählt; sie scheiden also hier aus. Eine lytische Entfieberung wurde dann angenommen, wenn geringe subfebrile Werte erreicht waren und die Temperaturkurve 38° C nicht mehr erreichte. Dies war notwendig, da bei der kritischen Entfieberung die Temperatur nur selten sofort unter 37° C fiel. In der Regel schließt sich eine subfebrile Heilphase mit zumeist ein- bis dreitägiger Dauer an. Ein deutlicher Unterschied war hier bei den Chininfällen nicht erkennbar. (Siehe Tabelle S. 9.)

Daraus ist zweierlei zu entnehmen: einmal die überraschende Tatsache, daß die durchschnittliche Fieberdauer trotz Chinintherapie gerade bei den Frühfällen wesentlich höher ist, als auf der anderen Seite. Außerdem ist ohne weiteres ersichtlich, daß die Krankheitsdauer um so länger ist, je später die Patienten eingeliefert werden. Diese beiden wichtigen Feststellungen sollen einer eingehenderen Betrachtung unterzogen werden.

Aus der Chininliteratur geht eindeutig hervor, daß die Erfolge am günstigsten sind, wenn möglichst frühzeitig behandelt wird. *Cahn-Bronner* bringt genauere Zahlen. Andererseits wird jedoch

nicht näher darauf eingegangen, ob bei rein symptomatischer Behandlung dem Aufnahmetag eine ähnliche Bedeutung bezüglich der Krankheitsdauer zukommt. Nur sechs Verfasser führen Vergleichsfälle an, viermal wird auf diese nicht näher eingegangen, während

Beginn der Behandlung vor Ablauf von	mit Chinin		ohne Chinin	
	Zahl der Fälle	durchschnittliche Fieberdauer	Zahl der Fälle	durchschnittliche Fieberdauer
Frühfälle:				
1 mal 24 Stunden	6	6,3 Tage	4	5,5 Tage
2 „ „ „	5	7,4 „	15	5,8 „
3 „ „ „	7	7,7 „	5	5,6 „
4 „ „ „	6	7,8 „	14	6,1 „
Spätfälle:				
5 mal 24 „	4	8,3 „	9	8,7 „
6 „ „ „	2	8 „	6	8,5 „
7 „ „ „	1	9 „	1	8 „
8 „ „ „	2	11 „	2	9,5 „
9 „ „ „	—	—	1	10 „
10 „ „ „	—	—	1	12 „
11 „ „ „	1	15 „	—	
Krankheitsbeginn unbekannt	1	lytische Entfieberung am 11. Behandlungstag	1	lytische Entfieberung am 13. Behandlungstag
	35 Fälle	22 mal Krisis	59 Fälle	44 mal Krisis

zwei eine längere Fieberdauer als bei den Chininfällen errechnen. Im Schrifttum ist also nicht zahlenmäßig festgehalten, ob die Prognose auch ohne spezifische Therapie bei frühzeitiger Einlieferung in die Klinik günstiger ist, als bei den verschleppten Pneumonien. Ich möchte dies jedoch auf Grund der Zusammenstellung und folgender zwingender Tatsachen annehmen:

1. Die Frühfälle umfassen alle leichten und abortiv verlaufenden Pneumonien, die mit und ohne Behandlung rasch in Heilung übergehen, während nach dem vierten oder fünften Krankheitstag in der Mehrzahl voll ausgebildete, klassische Lungenentzündungen eingeliefert werden.

2. Diejenigen Fälle, welche sehr früh zur Aufnahme in ein Krankenhaus kommen, sind natürlich solchen gegenüber, die mit ihrer Pneumonie mehrere Tage (oft ohne jede ärztliche Hilfe) draußen liegen bleiben im Vorteil, da die Gefahr seitens des Herzens und des Kreislaufes droht und eine früheinsetzende symptomatische Behandlung in dieser Richtung mit Strophantin u. a. äußerst wichtig sein kann. Ein paarmal sahen wir Pneumoniker mit sehr bedrohlichen

Symptomen, die am Morgen des Aufnahmetages sogar noch an die Arbeit gingen, obwohl schon mehrere Tage zuvor Schüttelfrost, Husten und Stechen aufgetreten waren; es braucht nicht betont zu werden, daß ein derartiges Verhalten zu den schlimmsten Folgen führen kann.

Warum bei dem vorliegenden Krankengut die frühe parenterale Chininanwendung durchweg schlechtere Ergebnisse zeigt, soll in einer kritischen Untersuchung festgestellt werden.

Von 24 Chinin- und 38 Vergleichsfällen, die vom ersten bis vierten Krankheitstag (= Frühfälle) in Behandlung kamen, entfieberten vor Ablauf

	mit Chinin	ohne Chinin
von 2 mal 24 Std. nach Beginn der Erkrankung	0	1
„ 3 mal 24 Std. „ „ „ „	1	3
„ 4 mal 24 Std. „ „ „ „	1	7
„ 5 mal 24 Std. „ „ „ „	3	6
„ 6 mal 24 Std. „ „ „ „	4	5
„ 7 mal 24 Std. „ „ „ „	3	9
„ 8 mal 24 Std. „ „ „ „	6	3
nach 8 mal 24 Std. „ „ „ „	6	4

Vor Ablauf von fünf Krankheitstagen waren also entfiebert: mit Chinin 20,8%, ohne Chinin 44,7%. Vor Ablauf von sieben Krankheitstagen waren entfiebert: mit Chinin 50%, ohne 81,5%.

Für eine lange Fieberdauer kann in erster Linie eine große Ausbreitung der pneumonischen Infiltration verantwortlich gemacht werden:

Chininfälle	Vergleichsfälle
11 Mehrlappenpneumonien (46%, davon 4 doppelseitige. Fieberdauer 7,6 Tage (Gesamtdurchschnitt 7,4 Tage)	7 Mehrlappenpneumonien (18,4%). 5 mal war der 2. Lappen nicht ganz infiltriert. Fieberdauer 5,9 Tage. (Gesamtdurchschnitt 5,9 Tage.)
Alter: 5—10 Jahre —	4 Fälle
„ 11—20 „ 2	2 „
„ 21—30 „ 13	17 „
„ 31—40 „ 3	9 „
„ 41—50 „ 5	3 „
„ 51—60 „ 1	2 „
„ 63 —	1 „
Durchschnittsalter: 30,1 Jahre	28,8 Jahre (ohne Kinder 31 Jahre)

Bedrohliche Symptome (Pulsfrequenz 130 und mehr, hohe Temperatur 41° C, Benommenheit, starke Unruhe) und andere komplizierende Krankheiten wie Mitralherz, Adipositas, positive WaR im Blute, Schwangerschaft:

8 mal (8,1 Tage Fieber)	14 mal (7,1 Tage Fieber)

In der warmen Jahreszeit von Mai bis September einschließlich erkrankten

4 Patienten	17 Patienten

37 mal wurde die Typendiagnose gestellt:

Typ I: 7 mal (8,0 Tage Fieber)	15 mal (5,5 Tage Fieber)
Typ II: 6 „ (6,3 „ „)	4 „ (5,3 „ „)
Gruppe IV: 2 mal (9 Tage Fieber)	2 „ (4 „ „)

Zum Vergleich sei die Fieberdauer bei Früh- und Spätfällen angegeben, mit und ohne Chinin:

bei Typ I (36 mal) . . . . 7,5 Tage Fieber
bei Typ II (14 mal) . . . . 6,5 Tage Fieber
bei Gruppe IV (8 mal) . . . 7,8 Tage Fieber

Zusammenfassend ist zu sagen: Von großer Wichtigkeit ist zweifellos die Häufung von Mehrlappen und doppelseitigen Pneumonien bei den Chininfällen. Diese Feststellung erklärt die höhere durchschnittliche Fieberdauer hinreichend. Daß fünf Sechstel in der kalten Jahreszeit erkrankten, ist ebenfalls ungünstig zu bewerten. Weder die Alterszusammensetzung noch die Verteilung der Pneumokokkentypen zeigen beachtliche Unterschiede. Patienten mit bedrohlichen Symptomen sind beiderseits gleichmäßig verteilt (komplizierende Krankheiten sind nur bei den Vergleichsfällen festgestellt worden); die Krankheitsdauer ist bei ihnen durchschnittlich länger. Das Chinin vermochte also bei den fast durchwegs schwereren Pneumonien trotz früher Verordnung keinen vorzeitigen Temperaturabfall herbeizuführen. Dabei ist allerdings zu beachten, daß eine ganze Anzahl schwer verlaufender Pneumonien bereits mit Chinin behandelt wurden, wenn entweder noch kein oder nur ein geringer Befund zu erheben war (siehe weiter unten). *Cahn-Bronner* behauptet, daß leichte und schwere, doppelseitige und Dreilappenpneumonien gleicherweise günstig beeinflußt werden, ohne aber nähere Einzelheiten anzugeben. Im übrigen bleibt im Schrifttum dieser wichtige Gesichtspunkt vollständig unberücksichtigt; zwischen leichten und schweren Fällen wird nicht unterschieden. *Aufrecht*, *Cahn-Bronner*, *John* u. a. beobachten bald nach der ersten Chininjektion eine Besserung

des Allgemeinbefindens: Die Pulsfrequenz sinkt, der Puls wird voller, die Dyspnoe verschwindet, Unruhe und Benommenheit lassen nach. Erklärt wird dies durch verminderte toxische Schädigung, die durch indirekte Einwirkung des Chinins bedingt sein soll. *Cahn-Bronner* erwähnt allerdings, daß diese Wirkung auf das Zirkulationssystem nicht direkt nachweisbar ist. Die Beantwortung der Frage, ob das Chinin diese zusätzlichen Leistungen tatsächlich zu vollbringen vermag, hängt ausschließlich davon ab, ob es die Krankheitsdauer bei der croupösen Pneumonie abkürzt. Eine Verbesserung des Allgemeinbefindens tritt in der Regel erst mit der einsetzenden Entfieberung ein. Die Pulsfrequenz fällt und steigt parallel mit der Temperaturkurve, hängt jedoch nicht vollständig von ihr ab. Bei unseren Chininfällen zeigte sich kein anderes Verhalten. Ein Einfluß auf das Fieber ist bei der üblichen Dosierung nicht erkennbar; ebenso oft, als es nach der ersten Injektion fällt, steigt es etwas an; häufig hält es sich auf gleicher Höhe. Einige Autoren geben auch graviden Frauen bei Lungenentzündung intramuskuläre Chininjektionen und sehen keinen Abortus eintreten, während dies sonst sehr häufig der Fall ist (*Ballmann, Cahn-Bronner*). Wir verfügen über drei Fälle: Eine 29jährige Frau im sechsten Monat entfieberte schon nach fünf Krankheitstagen trotz schwerer doppelseitiger Unterlappenpneumonie (Puls 140); sie bekam kein Chinin. Einmal war die Frühgeburt (im 8. Monat) bereits zwei Tage vor der Aufnahme (am dritten Krankheitstag) erfolgt; exitus-letalis, Pneumokokkenmeningitis; kein Chinin. Die dritte Patientin, ebenfalls im achten Monat, fühlte sich schon drei Wochen vor der Aufnahme krank. Im Krankenhaus wird eine Bronchopneumonie im rechten Unterlappen festgestellt; 12 Tage lang Solvochin-Calcium, Temperatur geht langsam herunter auf 38° C und 90 Puls.

II. Versager und Komplikationen.

Über die Chininprophylaxe bei der Lappenpneumonie ist wenig bekannt. *Stockhausen* gibt Solvochin prophylaktisch vor jeder Operation und hat damit gute Erfolge. In drei Fällen hatten wir Gelegenheit zu beobachten, wie zwei bis vier Tage nach der intraglutäalen Injektion schwere Lungenentzündungen auftraten (siehe Kasuistik); diese schweren Versager waren der unmittelbare Anlaß zu dieser Arbeit. Das Übergreifen der pneumonischen Infiltration auf andere Lappen dürfte auch bei Frühbehandlung weder mit Chinin noch mit seiner Kombination mit Calcium verhindert werden

können. Zahlen werden in der Literatur keine angegeben. *Petzold* und *John* weisen ausdrücklich darauf hin, daß das Übergreifen der Lungenentzündung auf andere Lungenlappen trotz Chinin eintreten kann. Nissen sieht bei Anwendung von Solvochin-Calcium, daß Wanderpneumonien etwas länger verlaufen, aber nicht besonders schlimm sind. Wir sahen viermal trotz frühzeitigen Chinin-Calciuminjektionen am ersten bzw. zweiten Krankheitstag schwere Wanderpneumonien ablaufen: zweimal lange Fieberdauer (13 und 16 Tage), ein postpneumonisches Exsudat (280 ccm), ein exitus letalis. In vier weiteren Frühfällen kam es zur Ausbildung richtiger Lappenpneumonien, die erst nach durchschnittlich 8 Tagen entfieberten, obwohl bei der ersten Injektion der pneumonische Befund noch nicht ausgesprochen, oder überhaupt nicht nachweisbar war. Die Annahme, daß es sich hier um refraktäre Fälle handelt (*Cahn-Bronner, Scherf* u. a.) ist m. E. lediglich eine Umschreibung für das Versagen des Chinins; der Begriff des refraktären Verhaltens ist aus dem Tierversuch übernommen. Über das Vorkommen von postpneumonischen Komplikationen mit und ohne Chinin sind keine genauen Angaben vorhanden. Die angeführten Verfasser geben die Komplikationen, welche bei Früh- und bei Spätbehandlung auftraten, nicht getrennt an. Man kann aber nicht erwarten, daß das Chinin ein bereits bestehendes Empyem in Spontanheilung überführt.

		Komplikationen	
		mit Chinin	ohne Chinin
Cahn-Bronner . . .	Empyem	1,9%	3.7 %
	Pleuritis exsud.	5.0%	10,8 %
Schuntermann . . .		21.5%	10,2 %
Ballmann	Empyem	2.2% (6 mal)	—
	Exsudat	5,9% (16 „)	—
	Meningitis: 4 Fälle, Gangrän 1, Recidiv: 2.		

Unser Krankengut ergibt:

mit Chinin	ohne Chinin
von 30 Frühfällen	von 46 Frühfällen
Empyem: 1 mal, Pneumokokken, Typ I	
Exsudat: 2 mal (1 exitus, Typ II)	2 mal (1 mal Typ I)
Meningitis: —	1 mal (exitus)
Verzögerte Lösung: 3 mal (1 mal Typ I) (15—17 Tage Fieber)	1 mal (13 Tage Fieber)

Mit Chinin	Ohne Chinin
von 18 Spätfällen	von 28 Spätfällen
Empyem: 2 mal (Typ I und Gruppe 4)	2 mal (1 mal Typ I)
Exsudat: 2 mal (1 mal Typ I)	1 „ (Typ I)
Meningitis: —	1 „ (exitus, Typ I)
Verzögerte Lösung: —	1 „ (35 Tage Fieber)

Achtmal wurde Typ I festgestellt, nur einmal Typ II. Da jedoch bei sieben Fällen die Typendiognose fehlt, ist dieser Angabe nur ein beschränkter Wert beizulegen. Die Zahl der Komplikationen ist auf der Chininseite im Verhältnis höher.

III. Letalität.

Wenn die Beeinflussung der Sterblichkeit durch die parenterale Chinintherapie an letzter Stelle in dem Abschnitt über die Leistungen des Chinins bei der Lungenentzündung besprochen wird, dann deswegen, weil dies ein planvoller Aufbau für wünschenswert erscheinen läßt. Eine deutliche Senkung der Mortalität, wie sie bei dieser Behandlung erwartet wird, dürfen wir doch nur dann von vornherein annehmen, wenn besondere klinische Leistungen, wie die Kupierung der Pneumonie, Verkürzung ihrer Krankheitsdauer, damit auch eine Besserung des Allgemeinbefindens und wenn außerdem eine Verringerung der pneumonischen Komplikationen eindeutig nachgewiesen sind.

	Mit Chinin		Ohne Chinin	
	Zahl der Fälle	gestorben	Zahl der Fälle	gestorben
		%		%
Aufrecht . . .	382	8,4	512	14,5
Cahn-Bronner .	318	7,0; Frühfälle 4%	341	20,5
John	200	16,4	300	35,0
Berger	34	11,0	36	18,0
Schuntermann .	270	8,6	167	15,3
Külbs	—	22,0	—	27,0
Sylla	78	12,8	224	23.7
Martini	—	19,0	—	27.0
Haberkorn . . .	341	19,9; mit Chin.-Calc. 11,5	167	22,8
bei Frühfällen:		14,3; „ „ 5,3	—	17,2
Ihsan Aksan . .	45	10,2	40	22,5
Ballmann . . .	272	9,2	—	—

Sämtliche Autoren erzielen mit Chinin eine Senkung der Sterblichkeit, die zum Teil sehr bedeutend ist. Dies muß überraschen, wenn man zuvor die durchaus nicht einheitlichen Ergebnisse bei der Verkürzung der Krankheitsdauer mit Chinin gelesen hat. Die Differenzen auf der Chininseite sind jedoch nicht unbeträchtlich. Während *Cahn-Bronner* nur eine Letalität von 7 % angibt, ist diese bei *Haberkorn* 19,9 % und bei *Külbs* mit 22 % am höchsten. Es erhebt sich daher sofort die Frage, ob bei Berechnung der einzelnen Zahlen die vielen möglichen Fehlerquellen berücksichtigt sind und wie versucht wurde, diese auszuschalten. *Aufrecht* hat von den angegebenen 382 Chininfällen nicht ganz die Hälfte mit Chinin behandelt; die Sterblichkeit bei diesen ist größer als bei den übrigen. Zehn Kranke, die in moribundem Zustand aufgenommen wurden und kein Chinin bekamen, sind von der Gesamtzahl von 382 weggelassen. Dies geht aus der Arbeit von *Petzold* hervor, der von den 382 Pneumonikern 271 statistisch erfaßte. Der Vergleich *Aufrechts* ist daher nicht ohne weiteres berechtigt. *Cahn-Bronner* versucht durch entsprechende Auswahl von Chinin- und Vergleichsfällen ein in jeder Beziehung gleichwertiges Material zu erhalten. Außer den individuellen schaltet er auch die epidemiologischen Schwankungen aus, indem er Chinin- und Kontrollfälle während derselben Zeit nebeneinander führt. Ähnlich macht es *Schuntermann*; er vergleicht dagegen Zeitspannen, in denen nur mit Chinin oder nur symptomatisch behandelt wurde. *Külbs* ändert in jedem Jahr systematisch die Behandlung der Pneumonie und erkennt keinen entscheidenden Einfluß der verwandten Mittel. Die Differenz von 22 % in dem „Chinin-Urethan-Jahr" zu 27 % in dem „Digitalis-Kampfer-Jahr" scheint ihm zu gering. Bei Solvochin und Transpulmin ist die Letalität eher etwas höher.

Nach den großen Statistiken von *Aufrecht, Fränkel* und *Orzech* steigt mit höherem Alter die Sterblichkeit der Pneumoniker gewaltig an. Die Alterszusammensetzung bedingt also zweifellos in hohem Maße die Anzahl der Todesfälle. Prüft man die Angaben über die Sterblichkeit mit und ohne Chinin daraufhin näher nach, so kommt man zu der überraschenden Feststellung, daß die Alterszusammensetzung auf beiden Seiten in keinem Falle in einwandfreier Weise berücksichtigt wurde. *Cahn-Bronner* und *Schuntermann* scheiden wohl Kinder aus, auf Einzelheiten gehen sie jedoch nicht ein. *Sylla* hat bei 61 Chininfällen unter 50 Jahren eine Mortalität von 9,9 %, bei 145 symptomatisch Behandelten eine solche von 15,9 %. Dies ist so ziemlich alles, was darüber in der Chininliteratur angegeben ist. Von Wichtigkeit ist weiter, ob auf beiden Seiten das Verhältnis der Früh-

fälle zu den Spätfällen ungefähr gleich ist; dieser Gesichtspunkt wird nicht einmal beachtet. Die Sterblichkeit scheint bei den Kranken geringer zu sein, die bald nach Ausbruch der Lungenentzündung in das Krankenhaus kommen (*Cahn-Bronner, Haberkorn*). Dafür dürften dieselben Gründe gelten, die bei der Besprechung der Krankheitsdauer angeführt sind.

Stockhausen:

Solvochin gegeben innerhalb der ersten	drei	Krankheitstage	3,3% †
„ „ „ „ „	vier	„	4.3% †
„ „ „ „ „	fünf bis sechs	„	33,0% †
„ „ nach dem	sechsten	„	44,0% †

Von prognostischer Bedeutung sind auch die Lokalisation und besonders die Ausbreitung des Infiltrates, ferner die Typenzugehörigkeit; auch darauf wird nicht näher eingegangen.

Ein größerer Beitrag zu diesem Problem kann nicht gebracht werden. Die Zahl der Todesfälle ist zu klein; damit fehlt die Voraussetzung für eine Berechnung der Letalität.

Gestorben					
mit Chinin			ohne Chinin		
Alter, Geschlecht	Ausbreitung des Infiltrates	Typ, Komplikation	Alter	Ausbreitung des Infiltrates	Typ, Komplikation
Frühfälle:					
18♀	r. Unterlappen	II, Exsudat	42♂	Wanderpneumonie	—
27♂	Wanderpneumonie	—	36♂	r. Oberlappen	Meningitis
50♀	r. Oberlappen	Streptococcus mucosus, WaR ++++	26♂	Wanderpneumonie	II
			44♂	Wanderpneumonie	—
			49♀	Dreilappenpneumonie	II
Spätfälle:					
81♀	Zweilappenpneumonie	—	54♂	l. Unterlappen	—
			40♀	Zweilappenpneumonie	I Meningitis, Frühgeburt
			46♂	Wanderpneumonie	III
			38♂	r. Unterlappen	moribund
			66♂	r. Oberlappen	II
Krankheitsbeginn unbekannt:					
37♂	r. Unterlappen	I	33♀	Wanderpneumonie	—
71♀	Zweilappenpneumonie	—	—		

Diese Tabelle zeigt, daß bei der Auszählung der Sterbefälle nach den verschiedensten Gesichtspunkten vorgegangen werden kann; das Endresultat erfährt immer große Veränderungen, wenn bestimmte Fälle dazugerechnet oder weggelassen werden. Es ist unmöglich, aus zwei Zahlen, die ohne nähere Erläuterungen einander gegenüber gestellt werden, den Wert eines Mittels herauszulesen. Wenn gesagt wird, daß Chinin die Letalität bei der croupösen Pneumonie unter 10 % herunterdrückt, so ist dies eine Behauptung, für die kein Beweis vorliegt.

IV. Dosierung.

Über die Anwendungsform des Chinins läßt sich kurz sagen, daß seiner Verordnung per os heute keine Bedeutung mehr zukommt. Die intraglutäale Injektion beherrscht das Feld; in neuer Zeit wird es als Chinin-Calcium auch intravenös gespritzt. Die souveräne Einzel- und Tagesdosis ist 0,5 g Chinin. hydrochl. Nach dem Dosierungsschema von *Cahn-Bronner* wird auch heute noch im allgemeinen vorgegangen. Er injiziert täglich 0,5 g, drei bis vier Tage lang, bei möglichst frühzeitigem Behandlungsbeginn. Eine Fortsetzung der Chininbehandlung nach eingetretener Entfieberung ist nicht notwendig. In manchen Fällen genügt schon eine Ampulle. Mit größeren und häufigeren Gaben kann er den ausgebliebenen Erfolg nicht erzwingen; ebensowenig wird dadurch das Gesamtergebnis besser. *Berger*, *Schittenhelm* und *Curschmann* geben anfangs täglich zweimal 0,5 g. Im Vergleich dazu scheinen die Dosen der alten Ärzte, welche 1,5 bis 2,5 g Chinin täglich oral verordneten, sehr hoch *(Jürgensen, See)*. Seit ungefähr zehn Jahren wird Solvochin bevorzugt verwendet. Bei Gegenwart einer kleinen Menge Antipyrin ist basisches Chinin im Überschuß von salzsaurem Chinin löslich, so daß eine wässerige Lösung herstellbar wird, deren pH genau der des Gewebes angepaßt werden kann und leicht bis auf 25 % Chinin konzentrierbar ist, so daß nur 2 ccm Flüssigkeit injiziert werden brauchen *(Cahn-Bronner)*. Die neuen Kombinationspräparate mit Calcium enthalten weniger Chinin; in 10 ccm Chinin-Calcium-Sandoz sind 0,6 g Chininglukonat (= 0,37 Chin. bas.) und 0,09 g Calcium; 5 ccm Solvochin-Calcium enthalten 0,25 g Chinin und 0,072 g Calcium. Ein Ausgleich ist durch zweimalige Injektion täglich möglich; gefordert wird diese jedoch nicht. *Raue* empfiehlt bei schweren Fällen vormittags eine intravenöse und nachmittags eine intramuskuläre Injektion von Chinin-Calcium. Wir verabreichten insgesamt 123 Injektionen: 65mal Chinin-Calcium, 42mal Solvochin-Calcium, 3mal Solvochin, 13mal Transpulmin.

Frühfälle:

Krankheitsverlauf bei	Zahl der Fälle	Fieberdauer	Todesfälle	Komplikationen
1 Chin.-Injektion:	12	7,4 Tage	1 (Exsudat)	1 Empyem, 1 mal Lysis am 17. Tag
2 Chin.-Injektionen:	7	5,6 „	1	1 Exsudat, 1 mal Lysis am 15. Tag
3 „ „	6	10,3 „	1	
4 „ „	2	3 u. 8 „		
5 „ „	3	8,7 „		
7 „ „	1	8 „		
11 „ „	1			Lysis am 16. Tag
Spätfälle:				
1 Chin.-Injektion:	10	9 Tage	3	1 Exsudat
2 Chin.-Injektionen:	4	9 „		1 Empyem
3 „ „	1	12 „		
4 „ „	1	12 „		
7 „ „	1			1 Empyem
9 „ „	1			1 Exsudat

Die Zahl der Chinininjektionen hat keinen Einfluß auf den Verlauf der Pneumonie. Wenn trotz der Chininbehandlung keine sofortige Besserung, sondern eher eine Verschlechterung des Krankheitsbildes eintrat, wurde die Medikation manchmal abgebrochen. Nur zweimal wurde Transpulmin allein gegeben.

Serum wurde bei sechs Patienten gespritzt (davon zwei Chininfälle), die alle nach dem vierten Krankheitstag eingeliefert wurden. Nur einmal trat die Krisis sofort ein (am sechsten Krankheitstag, bekam kein Chinin). Bei den übrigen wurde der Krankheitsverlauf nicht einmal beeinflußt; ein Patient bekam ein Serumexanthem.

V. Mechanismus der parenteralen Chininwirkung.

Der Mechanismus der parenteralen Chininwirkung bei der Lappenpneumonie kann nicht näher erklärt werden. Viele Autoren nehmen eine spezifisch baktericide Einwirkung auf die Pneumokokken oder deren Toxine an (*Aufrecht, Petzold, Berger* u. a.), andere eine Stärkung der Abwehrkräfte des Organismus, eine Änderung der Reaktionslage, oder ein Eingreifen in den besonderen Mechanismus der Lungenentzündung (*Cahn-Bronner, v. Bergmann, Staehelin* u. a.). Die Antipyrese wird nicht in den Vordergrund gestellt, zum Teil wird sie sogar geleugnet. Bei oraler Anwendung des

Chinins soll jeder Erfolg fehlen. Besondere Bedeutung haben die experimentellen Arbeiten von *Cahn-Bronner*, aus denen hervorgeht, daß sich bei der intramuskulären Injektion ein Chinindepot bildet, aus dem ein langsamer Resorptionsstrom in das Blut übergeht. Während er Chinin bei Resorption aus dem Darm in den Pfortaderkreislauf in keinem einzigen Falle nachweist, findet er bei parenteraler Beibringung eine Chininanreicherung im Blut, die zu Konzentrationen ganz anderer Größenordnung führt, welche für längere Stunden aus dem Depot unterhalten werden. Nach drei Stunden wird dabei Chinin im Blute nachweisbar, erreicht nach 15 Stunden das Maximum und verschwindet nach 20 Stunden aus dem Blute wieder. Nach mehrfachen Injektionen tritt eine Kumulation auf. Außerdem findet er in den infiltrierten Lungen dreier Pneumoniker, die trotz mehrmaliger Chininjektionen starben, das meiste Chinin von sämtlichen Organen. Einen schädlichen Einfluß auf die Leukocytose bei der angegebenen, niedrigen Dosierung kann er nicht feststellen. Hohe Chinindosen senken dagegen die Zahl der Leukozyten beträchtlich. Auf den Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen von *Morgenroth* und *Cahn-Bronner* fußten lange Jahre die Ansichten über die Wirkungsweise des parenteral-beigebrachten Chinins. *Gundel* und *Seitz* erweiterten diese Grundlagen mit ihren Reagenzglas- und Tierversuchen an der weißen Maus. Darnach weist das Cardiazol-Chinin (in 1 ccm sind 0,1 Cardiazol und 0,25 Chin. lact.) sowohl in vitro als auch in vivo eine beträchtliche baktericide Wirkung gegenüber hochvirulenten Pneumokokken aller Typen auf, im Gegensatz zur klassischen Auffassung. Das Cardiazol-Chinin erwies sich als mindestens viermal stärker baktericid als das Chinin. hydrochl.; das Cardiazol selbst ist daran gänzlich unbeteiligt. Die unvergleichlich stärkere Wirkung des Optochins wird bestätigt. Einmalige Gaben bringen keine Heilung, wirken auch nicht erfolgreich prophylaktisch. Die beiden Forscher weisen darauf hin, daß man sich der Grenzen dieser Methodik gerade bei der experimentellen Chemotherapie und unter Heranziehung der weißen Maus als Tierversuchsobjekt bewußt bleiben muß. Bekanntlich sind die Pneumokokken für Mäuse hoch virulent und verursachen eine Allgemeininfektion mit tödlichem Ausgang. Die Verhältnisse sind im Tierversuch ganz andere und lassen sich daher nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. *Kemkes* untersuchte in gleicher Weise Solvochin, Chininglukonat und Chininlactat und kommt zu ähnlichen Resultaten. Das Schwierigste an diesem ganzen Problem ist die Feststellung, was die Klinik von der baktericiden Kraft des

Chinins erwarten darf. Man muß sich daran erinnern, daß am Anfang der Optochinära ganz enorme Dosen gegeben wurden und daß man damit zwar gute Erfolge, aber zweifellos auch Versager gehabt hat, ganz abgesehen von den Nebenwirkungen. *Vedder* und *Masen* bauten zur Bestimmung des Chinins im Blut eine neue Methode auf und finden nach oraler Darreichung von 0,648 Chininum sulf. folgende Werte:

nach 30 Min	0,31 mg %
nach 1 Std.	0,34 mg %
nach 2 Std.	0,35 mg %

In neuester Zeit hat *Christen* zur Frage der Blutchemie des Chinins einen wertvollen Beitrag geliefert. Es gelang ihm nach der verbesserten Methode von *Vedder* und *Masen*, die *Roy* angab, aus nur 1 ccm Blut die Chininmenge in exakter Weise zu bestimmen. In einer, 15 Personen umfassenden Versuchsreihe prüft er nach oralen, intramuskulären und intravenösen Gaben von Chinin dessen Verhalten im Blut in kurzen Zeitabständen nach. Die Dosen, die er verabfolgt, entsprechen den üblichen therapeutischen. Die Anstiegszeit, worunter er die Zeitdauer versteht, innerhalb welcher die hochwirksame Chininkonzentration von 0,3 mg % im Blute erreicht wird, beträgt im Mittel

bei der intravenösen Zufuhr . .	1 Min.
bei der intramuskulären Zufuhr .	5—20 Min.
bei der oralen Zufuhr	1 Std.

Die Dauer der hochwirksamen Chininkonzentration

bei i. v. Anwendung	3,6 Std.
bei i. m. Anwendung	5,2 Std.
bei oraler Anwendung	4,8 Std.

Die durchschnittlich erreichten Maxima betragen

bei i. v. Anwendung	2,66 mg %
bei i. m. Anwendung	0,56 mg %
bei oraler Anwendung	0,56 mg %

Bei Resorption des Chinins aus dem Darm wird eine wirksame Konzentration erst nach 1 Stunde erreicht, sie ist aber ungefähr gleichlang nachweisbar, wie nach der i. m. Beibringung; ebenso weisen die durchschnittlich erreichten Maxima keinen Unterschied auf. Die Versuche sind noch nicht ganz abgeschlossen. Die orale, i. m. und i. v. Anwendung dürften nur verschiedene Wege darstellen, auf denen das Chinin in den Organismus gelangt. Eine verschiedene Wirkungsweise kann nach den Versuchsergebnissen kaum

angenommen werden. Die Ärzte im vorigen Jahrhundert haben mit ihren, an die toxische Grenze heranreichenden peroralen Dosen ähnliche Leistungen, wie sie heute der parenteralen Chininmedikation bei der Lappenpneumonie nachgesagt werden, nicht beobachtet. Sie sahen nur die starke, antipyretische Wirkung, die heute wegen der Gefährdung des Kreislaufes nicht mehr gewünscht wird. Die Pharmakologie sieht im Chinin alles andere denn ein Spezifikum: Es ist ein universales Protoplasmagift, das in genügender Konzentration so ziemlich auf alle lebenden Zellen vernichtend wirkt *(Poulsson)*. Sein Angriff erfolgt wahrscheinlich an den Enzymen.

VI. Nebenwirkungen.

Von Zeit zu Zeit werden immer wieder Stimmen laut, die vor der intramuskulären Chinininjektion warnen, da sie schwere Gewebsschädigungen verursachen kann; dem Patienten werde damit vielmehr geschadet als genützt. Über die Häufigkeit solcher Nebenwirkungen gibt folgende Aufstellung Aufschluß:

Cahn-Bronner 420 Injektionen: 5 Gewebsschäden (3Abszesse),

John 2000 Injektionen: 1 Kollaps, 1 vorübergehende Schwerhörigkeit, 1mal Tachycardie,

Berger 1500 Injektionen: 2 Abszesse, mehrere Muskelinfiltrate, häufig Muskelschmerzen,

Ballmann 9633 Injektionen: 13 Abszesse (mehrmals Pneumokokken im Eiter), 2mal Nervenschäden im Radialis.

Nach *Ballmann* kann von einer Gefahr keine Rede sein. Die toxischen Neuritiden, über welche in der Literatur berichtet wird, führt er größtenteils auf die mangelhafte Beherrschung der Technik zurück. Nur der Arzt soll injizieren, streng intraglutäal in den oberen, äußeren Quadranten. Durch die Angleichung der Wasserstoffionenkonzentration an das des Gewebes sollen mit Solvochin schädliche Nebenwirkungen seltener vorkommen; auch verursacht die kleine Menge von 2 ccm weniger Schmerzen, da die Muskelspannung geringer ist *(Cahn-Bronner)*. *Petzold*, *John* und *Berger* behaupten, daß bei der parenteralen Anwendung von Chinin nicht so oft Ohrensausen, Chininrausch und Exanthem auftreten, als bei oraler Verordnung. Einmal sahen wir bei intravenöser Injektion von Chinin-Calcium einen Kollaps, und einmal einen metastatischen Gesäßabszeß.

Bronchopneumonie.

Über die Wirkung des Chinins bei der Bronchopneumonie ist nichts sicheres bekannt. Die Mitteilungen sind meist kurz gehalten und widersprechen sich. Man kann drei Gruppen von Autoren unterscheiden; die eine kann einen sicheren Erfolg nicht erkennen *(Cahn-Bronner, Deckert, Reinwein)*, während andere von guten Erfolgen berichten. *Lörcher* und *Ballmann* sehen an einem kleinen Krankengut rasche Entfieberung, auch bei postoperativen und Grippepneumonien; *Scherf* berichtet günstiges auch in Fällen, wo der streptococcus viridans oder haemolyticus gefunden wurde. *Schöndube* findet, daß die lobulären Pneumonien unter der Einwirkung von Chinin-Calcium leichter verlaufen. *Schäfer, Kosidowsky* und *Drecker* können dagegen an einem etwas größeren Krankengut keinen Rückgang der Sterblichkeit feststellen. Das Transpulmin, welches in öliger Lösung nur 3% basisches Chinin, Kampfer und einige andere ätherische Öle enthält, schneidet besonders ungünstig ab; die Letalität betrug bei seiner Anwendung über 40%. Die Zahl der Bronchopneumonien, die in unserm Krankenhause im Laufe von zwei Jahren behandelt wurden, ist zu klein, um eine Entscheidung treffen zu können. Von 27 Patienten bekamen nur zwölf Chinin; von 6 Frühfällen entfieberten drei rasch, sonst ist kein Erfolg zu verzeichnen. Achtmal wurde Chinin-Calcium (fünfmal nur eine Injektion) und viermal Solvochin-Calcium (drei bis zwölf Injektionen) injiziert (dabei kein Erfolg). Transpulmin wurde dreimal zusätzlich verabreicht. Drei Patienten (Alter 18, 50 und 54 Jahre) kamen ad exitum. Ohne Chinin entfieberten alle vier Frühfälle nach vier bis sieben Krankheitstagen; von elf Spätfällen starben acht, vier wurden davon in moribundem Zustand aufgenommen. Von den verstorbenen Patienten hatten fünf ein Alter von 50 bis 60 Jahren, zwei waren 70 und einer 37 Jahre alt.

Zusammenfassung.

Die Spezifität der parenteralen Chininmedikation bei der croupösen Pneumonie ist m. E. nicht eindeutig bewiesen. Die Zusammenstellung des vorliegenden Krankengutes ergab ein negatives Resultat. Trotz frühzeitiger Anwendung des Chinins konnte weder die Krankheitsdauer verkürzt noch die weitere Ausbreitung der pneumonischen Infiltration oder das Auftreten von Komplikationen verhindert werden. Die augenblickliche Mode der Chiningaben bei allen Pneumonien dürfte etwas übertrieben sein. Die Hauptsache

bei der Behandlung der Lungenentzündung bleibt nach wie vor die Unterstützung des gefährdeten Kreislaufes. Gerade das Strophantin, welches eine vermehrte Durchblutung der Lungen bedingt, nimmt hier einen hervorragenden Platz ein. Es erhebt sich außerdem die Frage inwieweit ein schon geschädigtes Herz die bremsende Wirkung des Chinins nicht gut verträgt und ob man deswegen in vielen Fällen nicht besser tut das Chinin wegzulassen.

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professer *Dr. Lange* meinen ergebensten Dank auszusprechen für die liebenswürdige Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Kasuistik.

1. Fall: 21 Jahre, Soldat, akut erkrankt mit Schüttelfrost, stechende Schmerzen rechts, bekommt sofort Transpulmin. Am 2. Tag Aufnahme in das Krankenhaus. Temperatur 39,3, Pulsfrequenz um 100. Klinische und Röntgendiagnose: Lobäre Pneumonie des rechten Unterlappens. Therapie: Am 2. und 3. Tag je 10 ccm Chin.-Calc. intravenös. Die Temperatur fällt auf 38,2 und steigt am Abend des 3. Krankheitstages wieder auf 40,2. Am 4. Tag Solv.-Calc. 5 ccm intramuskulär. Cardiazol und Sympatol abwechselnd. Verlauf: Krisis am Uebergang in den 4. Krankheitstag, Puls 70, 3 Tage noch geringe Temperatur bis 37.7. Im Sputum positiver Pneumokokkenbefund. Glatter Heilungsverlauf. Leichtes Krankheitsbild.

2. Fall: 27 Jahre, Hilfsarbeiterin, akuter Krankheitsbeginn, geht am Morgen des 4. Krankheitstages noch an die Arbeit!! Einweisung. Befund: Kräftig, frequente Atmung, 41,3 °C, Puls 144, die Patientin ist im Gesicht schwarzblau! Ueber beiden Unterlappen und über dem linken Oberlappen geringe Schallverkürzung, verschärftes Atemgeräusch, reichlich Rg. Im Sputum Pneumokokken vom Typ I. Therapie: Sofort Chin.-Calc., Strophantin (0,4 und 0,2 mg), Aderlaß 300 ccm, zweistündlich 2 ccm Cardiazol und Coramin abwechselnd, Kampfer, Beruhigungsmittel. Verlauf: Am nächsten Tag Krisis, Temperatur 36.6 °C, Puls 80, kaum noch Befund. Nach weiteren 2 Tagen ist die Röntgenaufnahme ohne Befund.

3. Fall: 18 Jahre, Hilfsarbeiterin, Aufnahme am 2. Krankheitstag, ging am Vortage noch an die Arbeit, abends dann Schüttelfrost. Befund: Etwas benommen, Temperatur 41 °C, Puls 168, klinische und Röntgen-Diagnose: rechter Unterlappen, Typ II. Therapie: Chin.-Calc. am 2. Krankheitstag. Intensive Herz- und Kreislauftherapie, Aderlaß 150 ccm, zweimal Tropfeinlauf mit 20%iger Traubenzuckerlösung. Verlauf: Verschlechterung trotz Fieberabfalles auf 38,5 ° C. Keine Lösung, Exitus letalis am 10. Krankheitstag. Die Sektion bestätigt die Diagnose.

4. Fall: 22 Jahre, Elektriker, Aufnahme am 2. Krankheitstag. Befund: Ueber dem linken Oberlappen leichte Dämpfung, kleinblasige Rg. 39° C, Puls um 90. Therapie: Täglich Chin.-Calc., 5 Tage lang. Kreislaufmittel. Verlauf: Temperatur steigt bis 40,5 ° C, während der Kreislauf gut bleibt (Puls 90), Zunahme des klinischen Befundes. Am 7. Krankheitstag lytische Entfieberung, Besserung.

5. Fall: 37 Jahre, Lagerist, akuter Krankheitsbeginn, Aufnahme am 3. Krankheitstag. Befund: 39,8° C, Puls 80. Klinische und Röntgen-Diagnose: rechte Oberlappen Pneumonie. Therapie: Chin.-Calc. (3 Tage), Cardiazol. Verlauf: Sehr gute Kreislaufverhältnisse, Krisis am 8. Tag.

Drei Pneumoniker bekamen prophylaktisch Chininjektionen:

6. Fall: 23 Jahre, Schütze, erkrankt unter Fieber (40 °C), Kopfweh, Husten: Katarrh der oberen Luftwege. Bekommt an demselben Tag zweimal Chininjektion. Die Temperatur fällt ab und erreicht nach 2 Tagen 36,8° C. Nach 3 Tagen wieder Temperaturanstieg auf 40,2° C, Puls 112, gleichzeitig Husten und Stechen links, blutig, schleimiger Auswurf. Klinische und Röntgen-Diagnose: Pneumonie im linken Unterlappen, Typ II. Therapie: zweimal Chin.-Calc. in zweitägigem Abstand, zweimal täglich 0,3 mg Strophantin. Verlauf: Lysis 7. Tag (nach zusammen 11 Krankheitstagen).

Steht 8 Tage nach der Entfieberung auf und bekommt sofort eine rekurrierende Pneumonie im linken Unterlappen. Krisis am 7. Krankheitstag. Kein Chinin, täglich Strophantin mit Calcium.

7. Fall: 26 Jahre, ♀, 12 Tage vor der Aufnahme Entbindung mit Dammriß und manueller Plazentarlösung. 3 Tage nach der Entbindung Temperaturanstieg auf 39° C, der bis zum 11. Tag nach der Aufnahme anhält. Cystitis, kein Lungenbefund. Am 11. Tag nach der Aufnahme Chin.-Calc. intramuskulär. Fieber fällt ab auf subfebrile Werte. 1 Tag später wird röntgenologisch eine beginnende Pleuritis exsudativa festgestellt. 4 Tage nach der Chinininjektion wieder Fieberanstieg, es entwickelt sich eine schwere Wanderpneumonie, die nacheinander den rechten Unterlappen, linken Unterlappen und den linken Oberlappen befällt. Puls bis 120. Therapie: 10 Tage Chin.-Calc., Kreislaufmittel, einmal 0,5 Strophantin. Verlauf: Lytische Entfieberung am 17. Krankheitstag. Besserung, später Thrombose des rechten Beins.

8. Fall: 29 Jahre, Hausangestellte, bei der Aufnahme grippöse Erscheinungen: Kopfweh, Schwindel, Husten ohne Auswurf, kein Lungenbefund. Temperatur bis 38° C. Nach 3 Tagen wieder Wohlbefinden, ohne daß das geringe Fieber verschwindet. Am 9. Tag nach der Aufnahme kleiner Temperaturanstieg, der auf eine intravenöse Injektion von Chin.-Calc. wieder zurückgeht, kein Lungenbefund. 2 Tage darnach heftige Schmerzen links, beginnendes leises Bronchialatmen über linkem Oberlappen. Entwicklung eines Pneumokokkenempyems. Wird auf die chirurgische Abteilung verlegt. Keine weiteren Chinininjektionen.

9. Fall: 23 Jahre, Friseur, rötlicher Auswurf in der letzten Nacht, kein Husten. Befund: Starke Dyspnoe, 40° C, Puls 118, heftiger Husten, kein Lungenbefund; dieser wird erst am 2. Krankheitstag deutlich. Im Sputum vereinzelt Pneumokokken. Klinische und Röntgen-Diagnose: ausgedehnte Pneumonie links. Therapie: sofort Chin.-Calc., am 6. Krankheitstag Solv.-Calc., Herz- und Kreislaufmittel, Aderlaß 150 ccm. Verlauf: Pulsanstieg auf 137, 40,6° C, Krisis in der Nacht vom 6. bis 7. Krankheitstag

10. Fall: 27 Jahre, Maschinenarbeiter, am Vortage erkrankt. Befund: Die klinische und röntgenologische Untersuchung ergibt nichts. Erst am nächsten Tag beginnende Pneumonie im rechten Unterlappen. Pneumokokken der Gruppe IV. Therapie: Chin.-Calc. intravenös (4 Tage lang), Strophantin und Kreislaufmittel. Verlauf: Trotz Chinin-Therapie langsamer Anstieg von Fieber (41° C) und Puls (124) und Zunahme des Befundes. Lysis am 10. Krankheitstag. Nach weiteren 8 Tagen wird ein Mantelexsudat nachweisbar, das wieder verschwindet.

11. Fall: 23 Jahre, ♂, seit 2 Tagen krank. Befund: Anfangs keiner, Temperatur 40,8° C, Puls 110. Anderntags Pneumonie im rechten Unterlappen. Therapie: Sofort Chin.-Calc. intravenös, abends nochmal Solv.-Calc. intramuskulär (5 Tage lang), täglich zweimal 0,3—0,4 mg Strophantin, Kreislaufmittel. Verlauf: Ende des 8. Krankheitstages Krisis.

12. Fall: 27 Jahre, Zeitungshändler, am Vortage akut erkrankt. Befund: Guter Ernährungszustand, Pneumonie im rechten Unterlappen, 40° C, Puls 130. Therapie: Sofort Chin.-Calc. intramuskulär, nach 4 Tagen nochmals Chin.-Calc., zweimal täglich 0,3 mg Strophantin, Aderlaß 200 ccm, Kreislaufmittel. Verlauf: Am 3. Krankheitstag steigt Temperatur auf 40,8° C, Puls auf 140. Wanderpneumonie: rechter Mittellappen, rechter Oberlappen, linker Unterlappen. Ist benommen, Atemfrequenz bis 42. Exitus letalis am 9. Krankheitstag. Die Sektion bestätigt die Diagnose.

13. Fall: 16 Jahre, ♀, am Vortag akut erkrankt. Befund: Sehr guter Ernährungs- und Kräftezustand, starke Dyspnoe, Puls 136, 40,4° C, klinische und

Röntgen-Diagnose: Pneumonie im linken Unterlappen. Therapie: Sofort Chin.-Calc., ebenso am 3. und 7. Krankheitstag, zweimal täglich 0,3 mg Strophantin, intensive Kreislaufbehandlung. Verlauf: Befund wird massiver, Krisis am 8. Krankheitstag, sofort wieder Fieberanstieg auf 39,2° C; Pneumonie im linken Oberlappen, im Rostsputum sind Pneumokokken, nach weiteren 5 Krankheitstagen Krisis.

14. Fall: 18 Jahre, Lehrmädchen, am Vortag akut erkrankt. Befund: Guter Ernährungs- und Körperzustand, über der rechten Lunge Schallverkürzung und Rg., links verschärftes Atmen, Rg., 40,8° C Fieber. Therapie: Sofort Chin.-Calc., 0,3 mg Strophantin + Calc., Kreislauftherapie. Verlauf: Durchfälle dauern an. Verschlechterung. Exitus letalis am 2. Krankheitstag. Sektion: schwerste, hämorrhagische, pseudomembranöse Tracheobronchitis, ausgedehnte hämorrhagische Bronchopneumonie beider Lungen, trübe Schwellung der Organe, akute Cyanose, Lungenödem.

15. Fall: 72 Jahre, Witwe, seit 1 Woche Fieber, viel Auswurf, Stechen. Befund: 39,8° C, Puls 110, klinische und röntgenologische Diagnose: Bronchopneumonie beider Unterlappen, Aortensklerose, beginnende Herzhypertrophie, Emphysem. Therapie: Solv.-Calc., 12 Tage lang Strophantin, zweimal Kreislaufmittel, Calc. Verlauf: Langsame lytische Entfieberung, 3½ Wochen Fieber. EKG.: Myocardschädigung. Bronchiektasenbildung. Später nochmals kleiner pneumonischer Schub. Auffallend gute Besserung, geheilt entlassen, Herz ohne Befund.

Literaturverzeichnis

1. *Aufrecht,* Nothnagels spez. Pathologie und Therapie 1899, XIV, I, S. 156; Berliner klin. Wochenschr. 1915, 5, S. 104. — 2. *Ballmann,* Deutsche med. Wochenschrift 1935, S. 1724. — 3. *Bardachzi* und *Sekelles,* Med. Klinik 1933/34, S. 1374. — 4. *Berger,* Wiener klin. Wochenschr. 1926, 22, S. 937. — 5. *Berger* und *Schnetz,* Wiener klin. Wochenschr. 1933, 42, S. 1279; Therapie der Gegenwart 1935, 12. — 6. *Blackert,* Fortschritte der Therapie 1933, S. 598. — 7. *Böttner,* Klin. Wochenschrift 1926, S. 1930. — 8. *Cahn-Bronner,* Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 1922, 22, S. 420; Zeitschr. für klin. Medizin 1919, S. 292; Therapie der Gegenwart 1927, 43. — 9. *Christen,* Med. Klinik 1937, S. 737, 741. — 10. *Christen W.,* Zeitschr. für klin. Medizin 1938, Bd. 133, S. 563. — 11. *Daichowsky,* Klin. Wochenschr. 1926, S. 412. — 12. *Deckert,* Therapie der Gegenwart 1927, S. 533. — 13. *Drecker,* Dissertation 1936, U. 36, 6187. — 14. *Fraenkel,* Therapie der Gegenwart 1915, 1, S. 1. — 15. *Frommelt,* Med. Klinik 1937, S. 1008. — 16. *Gmeinder,* Med. Klinik 1929, S. 1705. — 17 *Gundel,* Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 44, S. 592. — 18. *Gundel* und *Seitz,* Klin. Wochenschr., 1933, S. 1083. — 19. *Haberkorn,* Münchner med. Wochenschr. 1937, S. 1934. — 20. *Heß,* Münchner med. Wochenschr. 1931, 49, S 2079. — 21. *Heine,* Med. Klinik 1928, S. 1594. — 22. *John,* Deutsche med. Wochenschr. 1923, S. 380. — 23. *Kemkes,* Klin. Wochenschr. 1937, 30. S. 1041. — 24. *Kestermann,* Med. Welt 1937, 20, S. 678. — 25. *Kosidowsky,* Dissertation 1933, U. 33/3803. — 26. *Krehl,* Lehrbuch der inneren Krankheiten 1931, Bd. 3. — 27. *Külbs,* Therapie der Gegenwart 1932, 48, S. 172. — 28. *Lörcher,* Münchner med. Wochenschr. 1925, 40, S. 1692. — 29. *Martini,* Wiener med. Wochenschr. 1933, S. 100. — 30. *Mendel,* Münchner med. Wochenschr. 1915, 22, S. 740. — 31. *Meyer,* Therapie der Gegenwart 1930, 7. — 32. *Morgenroth,* Berliner klin. Wochenschr. 1911, 34, S. 1560; 44, S. 1979; Berliner klin. Wochenschr. 1914, 47, S. 1829; Berliner klin. Wochenschrift 1916, S. 665. — 33. *Nissen,* Med. Habilitationsschrift 1935; Fortschritt der Therapie 1937 65/139. — 34. *Petzold,* Deutsches Archiv für klin. Medizin 1901, Bd. 70, S. 373. — 35. *Raue,* Med. Klinik 1936, S. 19. — 36. *Reichmann,* Deutsche med. Wochenschr. 1928, 38. — 37. *Rosenow,* Deutsche med. Wochenschr. 1920, S. 9. — 38. *Scenti,* Münchner med. Wochenschr. 1937, S. 615. — 39. *Sebian,* Med. Klinik 1936, S. 1075. — 40. *Sylla,* Therapie der Gegenwart 1932, 7. — 41. *Schäfer,* Dissertation 1931, U. 31/4934. — 42. *Scherf,* Zentralblatt für innere Medizin 1936, 8, S. 129. — 43. *Schittenhelm,* Verhandlungen des deutschen Kongresses für innere Medizin 1920, S. 13. — 44. *Schöndube,* Klin. Wochenschr. 1934, S. 626. — 45. *Schuntermann,* Med. Klinik 1930, S. 811. — 46. *Staehelin,* Handbuch der inneren Medizin 1930, 2. II, S. 1278—1362. — 47. *Stepp,* Handbuch der gesamten Therapie von Petzold 1926, Bd. 1. — 48. *Stockhausen,* Deutsche med. Wochenschr. 1931, 46, S. 1936. — 49. Umfrage in der Med. Klinik 1929, S. 1771. — 50. Umfrage in der Deutschen med. Wochenschr. 1930, S. 567. — 51. Umfrage in der Deutschen med. Wochenschr. 1937, S. 165.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit wurde am 21. September 1913 als Sohn des Arbeiters Martin Egge und seiner Gemahlin Therese, geb. Falchner, in Augsburg geboren. Fünf Jahre besuchte er die Volkshauptschule und neun Jahre die Oberrealschule in Augsburg. Nach bestandener Reifeprüfung diente er im Sommer 1933 im freiwilligen Arbeitsdienst und begann im November 1933 in München mit dem Studium der Medizin, wo er im Wintersemester 1935/36 die ärztliche Vorprüfung und im Sommersemester 1939 das Staatsexamen mit „Gut“ bestand.